

Eficacia del captopril y dinitrato de isosorbida en el manejo de urgencia hipertensiva

M.C. Concepción **Lomeli-Rivera**,*

Mayor M.C. Carlos Eduardo **Osorio-Suárez**,** Tte. Cor. M.C. Mauro **de la O-Vizcarra**,***

Tte. Cor. M.C. Jesús Bernardo **Pettet-Yomans**,**** M.C. José Ramón **Nogueira-de Rojas*******

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Hospital Militar Regional de Irapuato, Gto.

RESUMEN

Antecedentes. La urgencia hipertensiva es una condición médica grave para la cual existen diversos esquemas de abordaje cuyo objetivo es disminuir la presión arterial media en 20% o mantener la presión arterial diastólica por debajo de 120 mm Hg.

Objetivo. Determinar la eficacia del dinitrato de isosorbida (DN-ISO) en comparación con el captopril (CPT) en el manejo de la urgencia hipertensiva.

Diseño. Estudio descriptivo, analítico, prospectivo, comparativo, longitudinal, aleatorio, doble ciego.

Métodos. Se estudiaron un total de 156 pacientes con diagnóstico de urgencia hipertensiva y en forma aleatoria se les administró DN ISO (80 pacientes/51.2%) o CPT (76 pacientes/48.7%) por vía sublingual. Se evaluó la eficacia de ambos antihipertensivos, su tiempo de acción y sus efectos adversos.

Resultados. Del grupo tratado con DN ISO 78.75% tuvo éxito terapéutico a los 180 minutos y 98.75% de fracaso terapéutico a los 15 minutos. Quienes recibieron CPT 93.42% tuvieron éxito terapéutico a los 180 minutos mientras que 98.68% fueron fracaso terapéutico a los 15 minutos.

A los 120 minutos no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.49475$), pero sí a los 180 minutos a favor del CPT ($p = 0.00871$).

Los síntomas adversos fueron para el DN ISO de cefalea (31.2%), palpitaciones (10%) y somnolencia (2.5%); y para el CPT de cefalea (27.6%), palpitaciones (5.25%) y somnolencia (5.2%).

Conclusión. El DN ISO es igualmente eficaz que el CPT para el manejo de urgencia hipertensiva, a los 120 minutos de observación, pero este último es más eficaz a los 180 minutos. El DN ISO tuvo más alto porcentaje de cefaleas y palpitaciones, efectos adversos que el CPT y éste mayor somnolencia.

Palabras clave: urgencia hipertensiva, manejo captopril, isosorbida.

Effectiveness of captopril and isosorbide dinitrate in management of hypertensive urgency

SUMMARY

Background. Hypertensive urgency is a serious medical condition with various schemes of management, which have the purpose to reduce mean blood pressure in 20% or to maintain diastolic pressure under 120 mm Hg.

Objective. To determine the efficacy of isosorbide dinitrate as compared with captopril in managing the hypertensive urgency.

Design. Descriptive, analytic, prospective, comparative, longitudinal, random and double blind study.

Methods. There were studied a total of 156 patients with diagnosis of hypertensive urgency and randomly assigned to receive DN ISO (80 patients/51.2%) or CPT (76 patients/48.7%) by sublingual administration. Efficacy of both antihypertensives, time of action and adverse effects were evaluated.

Results. A 78.5% of the group treated with DN ISO was successfully treated at the 180 minutes and 98.75% had a failure within the first 15 minutes. A 93.42% of the group receiving CPT was successfully treated at the 180 minutes and 98.6% had a failure within the first 15 minutes.

At the 120 minutes there were not difference statistically significant when DN was given ISO or CPT ($p = 0.49475$) however it was found at the 180 minutes in favor of the CPT ($p = 0.00871$). Adverse symptoms were classified for DN ISO cefalea (31.2%), throbs (10%), and drowsiness (2.5%); and for CPT there were cefalea (27.6%) throbs (5.25%), and drowsiness (5.2%).

Conclusion. The DN ISO is as effective as the CPT for the management of hypertensive urgency, to the 120 minutes of observation but the last one is more effective at 180 minutes. DN ISO had higher percentage of adverse effects than CPT.

Key word: Hypertensive urgency, managing captopril, isosorbide.

* Médico Cirujano Egresada de la Especialidad y Residencia en Medicina Interna. Escuela Militar de Graduados de Sanidad-HMR Irapuato, Gto. ** Intensivista Jefe del Servicio de Terapia Intensiva y del Curso de Especialidad en Medicina Interna en el Hospital Militar Regional de Irapuato, Gto., *** Jefe del Servicio de Pediatría HMR de Irapuato, Gto., **** Jefe del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, ***** Jefe de Enseñanza y del Servicio de Gastroenterología del Hospital General.

Correspondencia:

Dr. Carlos Eduardo Osorio-Suárez

Hospital Central Militar de Irapuato, Gto. Av. Paseo Solidaridad # 8169, Col. Campo Militar. C.P. 36545, Irapuato, Gto.

Recibido: Octubre 19, 2004.

Aceptado: Octubre 26, 2004.

Introducción

La cifra absoluta de presión arterial no determina la gravedad de la situación, dado que en el hipertenso crónico el daño cardiovascular o renal pueden aparecer cuando se alcanzan presiones diastólicas mayores de 140 mm Hg; en los pacientes previamente normotensos, el daño aparece inclusive con presiones diastólicas por debajo de 110 mm Hg, como es el caso de mujeres jóvenes con eclampsia y niños con glomerulonefritis.^{1,2}

En el tratamiento de la urgencia hipertensiva el paciente puede ser atendido en forma ambulatoria y con medicamentos por vía oral. El control debe obtenerse en un periodo de 24 a 48 horas y el objetivo es disminuir la TA media 20% o la diastólica por debajo de 120 mm Hg.^{3,4}

La pregunta sin contestar es: ¿será necesario dar cualquier medicación antihipertensiva en particular a los pacientes con urgencia hipertensiva?

Muchos departamentos de urgencias tienen como norma general iniciar tratamiento antihipertensivo con cifras tensionales mayores de 180/110 mm Hg, pero la evidencia que esta política mejora los resultados no está determinada.⁵

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, analítico, prospectivo, longitudinal, aleatorio, comparativo, doble ciego en pacientes mayores de 35 años, con hipertensión arterial sistémica ya diagnosticada descompensada en urgencia hipertensiva, que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Militar Regional, de Irapuato, Guanajuato, durante el periodo de estudio comprendido del 1/o. de julio del año 2003 al 30 de abril del año 2004. Se capacitó y se estandarizó la técnica para obtención de la tensión arterial a todo el personal implicado en este protocolo.

Se recabaron en una hoja de recolección los datos de los pacientes con urgencia hipertensiva (nombre del paciente, edad, matrícula, sexo, profesión, fecha y hora de ingreso) cuya TA en decúbito dorsal y de pie a nivel del brazo izquierdo, cuyas cifras tensionales diastólica fueron superiores a 110 mm Hg en por lo menos 10 minutos de reposo, utilizando para tal fin un esfigmomanómetro marca Welch Allyn y un estetoscopio Littmann classic II. Se realizó interrogatorio y exploración física antes de administrar el medicamento para tratar de definir la causa de la urgencia hipertensiva, ya sea por trastorno de ansiedad, foco infeccioso descompensante, desapego a tratamiento y otros. A cada paciente incluido en el estudio se le administró por vía sublingual un medicamento a dosis estándar (dinitrato de isosorbida o captopril) que fue previamente rotulado con letras A y B en forma aleatoria por una persona ajena al estudio y en frascos iguales con las siguientes concentraciones: DN ISO 5 mg, CPT 25 mg, previa indicación médica, se obtuvo electrocardiograma de 12 derivaciones y de acuerdo con cifras tensionales diastólicas se administró cada 15 minutos uno de los dos medicamentos con

máximo de 20 mg para el DN ISO (tableta A) y 75 mg para CPT (tableta B), por vía sublingual hasta obtener una tensión arterial diastólica igual o menor de 90 mm Hg. Se registraron las cifras tensionales iniciales después de la administración del medicamento a los: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. Se consideró fracaso terapéutico si la tensión arterial media no descendió por lo menos en 25% de la registrada a su ingreso. Se anotaron los datos clínicos positivos para urgencia hipertensiva y/o sugestivos de complicación secundaria al medicamento administrado: hipotensión postural (desvanecimiento, debilidad, pérdida del conocimiento), cefalalgia, exantema, sangrado de tubo digestivo, reacciones alérgicas, vómito y otros.⁶

Fueron excluidas las pacientes embarazadas y a pacientes con enfermedades concomitantes tales como: enfermedad vascular cerebral, encefalopatía, epilepsia, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, edema agudo pulmonar, insuficiencia renal aguda, deshidratación e intoxicación por drogas-medicamentos.⁶ Asimismo, fueron excluidas pacientes con urgencia hipertensiva e insuficiencia renal crónica ya diagnosticada y que con estudios paraclínicos previos según su expediente clínico, se compruebe un índice de Cockcroft menor de 30 mL/min y/o una creatinina sérica mayor a 2.2 mg/dL.⁴

Resultados

De los 80 (51.28%) pacientes que recibieron DN ISO 16 (20%) ingresaron con tensión arterial de 200/110, mientras que 19 (25%) recibieron CPT con las mismas cifras tensionales. En tres de los 80 pacientes del grupo que recibió la tableta A (DN ISO) presentaron cada uno (1.25%) una tensión arterial de 220/110, 200/130 y 190/100. Sólo un paciente (1.31%) del grupo que recibió la tableta B (CPT) presentó tensión arterial de 210/120, los restantes 75 (47.3%) ingresaron con cifras tensionales semejantes a las del grupo que recibió DN ISO.

En el *cuadro 1* se establece la comparación de la respuesta en tiempo de observación de los pacientes que recibieron DN ISO y CPT en los cuales se obtuvo éxito contra fracaso terapéutico, señalándose una diferencia estadísticamente significativa a favor del uso de captopril a los 180 minutos ($\chi^2 = 6.88$; $p = 0.00871$) (*Figura 1*). En las *figuras 2 y 3* se representa mediante un polígono de frecuencias la comparación de la respuesta en tiempo de observación de los pacientes que recibieron DN ISO y CPT en los cuales se obtuvo éxito contra fracaso terapéutico. Y en la *figura 3* se representa la comparación mediante un polígono de frecuencias el éxito terapéutico de los pacientes que recibieron DN ISO contra CPT.

De los 80 pacientes que recibieron la tableta A o DN ISO 78.75% tuvo éxito terapéutico a los 180 minutos y 98.75% de fracaso terapéutico a los 15 minutos. De los 76 pacientes que recibieron la tableta B o CPT 93.42% tuvieron éxito terapéutico a los 180 minutos mientras que 98.68% fueron fracaso terapéutico a los 15 minutos.

Cuadro 1. Comparación de la respuesta en tiempo de observación de los pacientes que recibieron DN ISO y CPT, en los cuales se obtuvo éxito contra fracaso terapéutico.

Tiempo en minutos	Dinitrato de isosorbida		Captopril		χ^2	p
	Éxito	Fracaso	Éxito	Fracaso		
15	01	79	01	75	0.00	0.97097
30	01	79	01	75	0.00	0.97097
45	12	68	12	64	0.02	0.89169
60	36	44	38	38	0.39	0.53321
90	61	19	56	20	0.14	0.71232
120	64	16	64	12	0.47	0.49475
150	71	09	69	07	0.17	0.67571
180	63	17	71	05	6.88	0.00871*

*Método de Mantel-Haenszel y valor predictivo de p.

Las figuras 2 y 3 ilustran la correlación entre éxito terapéutico y tiempo para el uso de DN ISO y CPT, respectivamente.

Tomando en consideración la hora en que ingresaron los pacientes, se observó un pico matutino (9-11 horas) y otro más pequeño en horas de la tarde (15-18 horas), durante la madrugada el número de crisis fue mínimo 12 casos entre las 2 y 4 horas.

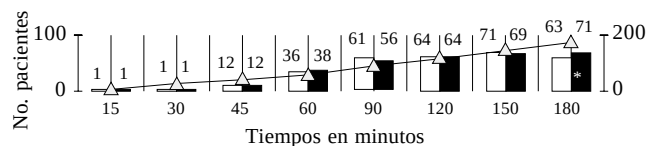
Los síntomas clasificados como efectos adversos disminuyeron considerablemente al egreso, los pacientes que recibieron DN ISO, 25 (31.25%) egresaron con cefaleas, ocho (10%) con palpitaciones dos (2.50%) con somnolencia, y de los que recibieron CPT, 21 (27.67%) manifestaron cefalea, 13 (17.10%) palpitaciones, y cuatro (5.26%) somnolencia. Ningún paciente refirió presentar dolor torácico al egreso.

De los 80 (51.28%) pacientes que recibieron DN ISO 22 (27.50%) mantuvieron elevaciones sistodiastólicas por lo que se consideró fracaso terapéutico, 21 (26.25%) mantuvieron una presión sistólica elevada al egreso. De los 76 (48.71%) pacientes tratados con CPT 22 (28.94%) mantuvieron elevaciones sistodiastólicas que se consideraron fracaso terapéutico, 18 (23.68%) con tensión arterial sistólica aislada al egreso.

Discusión

Existen pocos estudios que apoyan^{7,9} la administración del DN ISO para la urgencia hipertensiva y otros que están en favor del CPT,¹⁰⁻¹² sin embargo, dentro de la literatura consultada todos los autores están de acuerdo que la intervención terapéutica temprana abate la morbilidad de los pacientes que presentan este trastorno hipertensivo.

A pesar de la diversidad en el tratamiento inicial de pacientes con urgencia hipertensiva el presente trabajo demostró que tanto el DN ISO como el CPT a los 120 minutos fueron igualmente eficaces, ya que no hubo diferencia significativa estadística. Conforme avanzó el tiempo de observación de los pacientes incluidos en el estudio, se observó que a los 180 minutos el CPT fue estadísticamente significativo.



* $\chi^2 = 6.88$; $p = 0.00871$

□ Éxito DN ISO ■ Éxito CPT -△- Tiempo

Figura 1. Comparación del éxito terapéutico de pacientes que recibieron DN ISO contra CPT y el tiempo en minutos de observación.

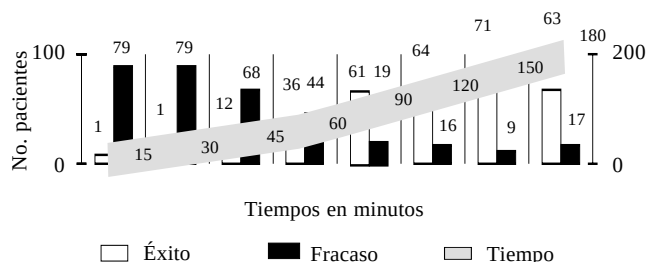


Figura 2. Comparación del éxito contra fracaso terapéutico y tiempo de observación en pacientes que recibieron DN ISO.

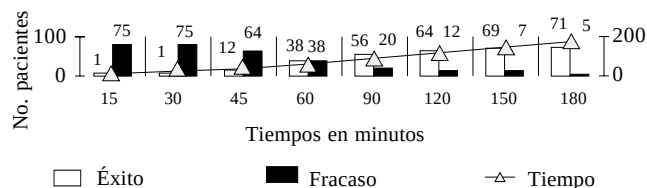


Figura 3. Comparación del éxito contra fracaso terapéutico y tiempo de observación en pacientes que recibieron captopril.

Ferguson señala que el captopril fue estadísticamente menos eficaz comparado con el nifedipino y la clonidina.¹² Por su parte, Oates¹³ afirma que el captopril como prototipo de los inhibidores de la ECA suele ser poco eficaz como monoterapia en individuos cuya hipertensión no es causada por trastornos en el sistema renina angiotensina, además, es capaz de reducir de manera brusca la presión arterial con la

consecutiva disminución del flujo coronario. En nuestro trabajo no encontramos en ninguno de los pacientes incluidos dichos hallazgos, sin embargo, deben tenerse en consideración para estudios futuros.

Efectos adversos reportados para la administración de DN ISO que incluyeron cefalea (31.2% para DN ISO y 27.6% para CPT) son menores a lo señalado por O'Brien, quien reportó 37% de cefalea en pacientes con DN ISO y 8% de palpitaciones en pacientes con CPT.¹⁴

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, se considera igualmente eficaz y seguro utilizar indistintamente DN ISO o CPT para el manejo de urgencia hipertensiva.

Conclusiones

1. La eficacia del DN ISO y el CPT en el tratamiento de la urgencia hipertensiva es similar dentro de los primeros 150 minutos.
2. El CPT fue más eficaz en la urgencia hipertensiva a los 180 minutos ($\chi^2 = 6.88$; $p = 0.00871$).
3. El uso de DN ISO muestra mayor frecuencia de cefalea y palpitaciones que el CPT, y este último se asocia mayormente con somnolencia en comparación con el primero.
4. Se recomienda continuar con la presente línea de investigación para confirmar y consolidar estos hallazgos.

Referencias

1. ACC/AHA/NASPE 2001. The reduction of pressure of cardiovascular protection and bleed: a goal-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
2. Roberts JM, Redman CWG. Preclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-54 (Citation).
3. Grossman E, Ironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Safety* 1998; 19: 99-122.
4. Ettinger WH Jr. Las bases farmacológicas de la terapéutica. In: Goodman & Gilman, Vol. I. México: McGraw Hill Interamericana; 2001, p. 885-90.
5. Varon J, Marik PE. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. Review.
6. Curie R. Managing hypertensive urgencies in primary care. *Lippincott's Primary Care Practice*; 1998: p. 495-504.
7. Millar-Craig MW, Bishop CN, Rafter EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1999; 2: 795-7.
8. Beet L, Michel JR, Shiner LB. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman Gimnan's. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2001, p. 3-33.
9. Hypertension detection and Follow up Program's Persistence of reduction in blood pressure and mortality in participants in the hypertension Detection and Follow up Program. *JAMA* 2002; 259: 2113-22.
10. Kaplan NM. Clinical hypertension. 6th ed. Baltimore: Williams an Wilkins; 2001.
11. Briston JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal hypertensive subjects. *Cardiovasc Med* 2000; 3: 476-86.
12. Ferguson RK, Vlasses PH. Hypertensive emergencies and urgencies. *JAMA* 2001; 255: 1607-12.
13. Oates JA. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2001, p. 780-8.
14. O'Brien EO, Owens P. Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: Patterns and prevalence of hypertensive subforms. *J Hypertens* 2002; 16: 1735-43.
15. Tintinalli JE. Emergency medicine, international. Fifth edition. 2000, p. 402-5.
16. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke E, et al. The reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive the diabetic patients in the therapy of the first line with an inhibitor of comparative ACE with a regime of the diuretic/beta-blocker-baser. Treatment: A subanalysis of the captopril prevention project. www.americanheart.org/NASPE-www.naspe.org.
17. The sixth report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46 (Abstract).
18. Chávez RI. Manual de urgencias cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México: McGraw Hill Interamericana; 1999, p. 179-85.
19. Lemus A. Farmacología básica y clínica. México: Manual Moderno; 2001, 214-20.
20. Anderson PO. Clinical drug data handbook of. 2003; 397-8.
21. Guadalajara JF. Cardiología 1998; 598-9.
22. Rubio GAF, Vargas AG. Comparación entre captopril sublingual e isosorbida para el manejo de crisis hipertensivas. *Rev Mex Cardiol* 1998; 9(3): 81-5.
23. Manual de terapéutica médica. 4^a. Ed., México: McGraw Hill Interamericana; p. 88.96.